

Het gebruik van magnesium in de anesthesie.

Margot Rommens
Dr A. Kumar
Seminariewerk 2007-2008

Introductie

Ondanks zijn grote fysiologische betekenis, geraakt magnesium gemakkelijk in de vergetelheid. Zijn betrokkenheid in meer dan driehonderd enzymatische reacties samen met zijn actie op tal van ionenkanalen en membraanpompen, maken van magnesium een onontbeerlijk en levensbelangrijk kation, waarvan de homeostase met zorg dient gevolgd te worden en waarvan de therapeutische waarde vaak onderschat wordt.

Gezien zijn diffuse verspreiding over het lichaam en zijn overeenkomstige diversiteit aan systemen waarop het inwerkt, vormt magnesium een aangrijpingspunt voor tal van preventieve en therapeutische aanpakken binnen de anesthesie in enge en ruimere zin.

Dit artikel werd geschreven met het doel vanuit een zelffysiologisch gezichtspunt en aan de hand van recente studieresultaten, de rol van magnesium in ons lichaam opnieuw te belichten en van daaruit vertrekkende de mogelijkheden te exploreren deze eigenschappen van dit kation te benutten binnen de anesthesiologische praktijk.

Magnesium Metabolisme

Magnesium (Mg^{2+}) is een bivalent kation met een moleculair gewicht van 24312. Het lichaam bevat 1 mol of 24 gram Mg^{2+} . Ongeveer 53% van de totale Mg^{2+} reserve is opgeslagen in onze beenderen, 27% in de spieren, 19% in zachte weefsels, 0,5% in erythrocyten en 0,3% in het serum[1]. In het serum is magnesium onder drie vormen voorhanden: de actieve, geïoniseerde vorm (65%), de proteïnegebonden vorm (27%) en Mg^{2+} gecomplexeerd met anionen (fosfaten en citraten: 8%). Drie vierde van het plasma Mg^{2+} is ultrafiltreerbaar [2,3]. De normale plasmawaarden van Mg^{2+} zijn 1.4 - 1.7 meq/l, equivalent aan 0.70 tot 0.85 mmol/l en 1.7 tot 2.1 Mg^{2+} /dl.

De dagelijkse aanbevolen hoeveelheid magnesium is 250 tot 350 mg (10.4-14.6 mmol) voor volwassenen [3] en een additionele inname van 100 tot 150 mg voor kinderen, zwangere of borstvoeding gevende vrouwen [2]. Voedingsbronnen voor Mg^{2+} zijn cacao-poeder, noten, groenten, granen en vis. Van de vloeistoffen die intraveneus toegediend worden bevat slechts de minderheid magnesium. Plasmalyte A bevat 3 mEq Mg^{2+} per liter, maar Ringer lactaat, voluven, glucose 5% of 10% of albumine bevatten geen magnesium. Totale parenterale nutritie bevat 55 tot 125 mg Mg^{2+} per liter (2,2 - 5 mmol).

De Mg^{2+} homeostase in ons lichaam hangt af van het evenwicht tussen de intestinale absorptie, voornamelijk ter hoogte van het jejunum en het ileum, en de renale excretie, waarbij het bot als opslagruimte fungeert. Er bestaat zowel een passief paracellulair als een actief transportmechanisme in het proces van Mg^{2+} absorptie. De “transient receptor potential Magnesium Channel 6” zou het transcellulair transport ter hoogte van de apicale zijde van Mg^{2+} absorberende epithelia (intestinaal en renaal) in geheel of partieel voor zijn rekening nemen [4] (cfr. Infra). Onder normale omstandigheden

wordt er 30 tot 50% van de ingenomen Mg^{2+} geabsorbeerd [5,6]. Veranderingen in de inname van Mg^{2+} worden opgevangen door veranderingen in de urinaire Mg^{2+} reabsorptie. Het Mg^{2+} transport onderscheidt zich van dat van de meeste andere ionen, in het feit dat de proximale tubulus niet de hoofdzakelijke plaats van reabsorptie is. Rond de 80% van het totaal plasma Mg^{2+} wordt gefilterd in de glomerulus. Slechts 15 tot 25% van het ultrafilterbaar Mg^{2+} wordt passief gereabsorbeerd in de proximale tubulus (door een concentratiegradient ontstaan door de reabsorptie van natrium en water). De uiteindelijke excretie van Mg^{2+} wordt voornamelijk bepaald door de actieve Mg^{2+} reabsorptie ter hoogte van de distale verzamelbuis, want er vindt vrijwel geen reabsorptie plaats hierbuiten [7]. Screeningsonderzoek in families met hypomagnesemie met secundaire hypocalciemie (HSH), waarbij zowel de intestinale als de renale Mg^{2+} reabsorptie gestoord is en de therapie levenslange magnesiuminname vormt, leidde tot de vondst van een Mg^{2+} permeabel kanaal (TRPM6) dat gemuteerd blijkt in deze patiënten met HSH. Verdere analyse toonde aan dat dit TRPM6 kanaal gelokaliseerd is ter hoogte van de brush-border membraan van Mg^{2+} absorberende cellen in het intestinum en de apicale membraan van de Mg^{2+} absorberende distale niertubulus. De strikte regulatie van het de TRPM6-stroom door de intracellulaire Mg vormt een feedback mechanisme op de Mg^{2+} influx en impliceert dat de intracellulaire Mg^{2+} buffering en Mg^{2+} extrusie mechanismen een sterke impact hebben op de kanaalfunctie. Parvalbumine en calbindine-D28K vertoonden in deze studie een co-expressie met TRPM6 en zouden kunnen functioneren als intracellulaire Mg^{2+} chelators in de distale tubulus, hoewel verder onderzoek nodig is om deze hypothese te ondersteunen. TRPM6 vormt de eerste moleculair geïdentificeerde en functioneel gekarakteriseerde component van actieve Mg^{2+} reabsorptie [4].

Schatting van de magnesium status

Conventionele markers van de magnesiumstatus weerspiegelen alleen de extracellulaire magnesiumwaarden (plasma en urinair). Enkel de ernstige tekorten aan magnesium kunnen via deze methode of via het magnesium in erythrocyten opgespoord worden. Slechts 0,3% van de totale magnesiumreserve is terug te vinden in het serum [1]. De voornaamste magnesiumopslag en dus de betrouwbaarste bron voor de referentiewaarde van de magnesiumreserve, is in onze beenderen en intracellulair terug te vinden. Metingen van het magnesiumgehalte in deze compartimenten zijn in een acute medische situatie echter praktisch niet hanteerbaar. Dit leidt ons tot de vraag welke klinisch hanteerbare marker het beste de magnesiumstatus representeert. We bespreken hier achtereenvolgens de meting van het totale serum magnesium versus de geïoniseerde vrije fractie (gemeten met behulp van verschillende ionenselectieve elektrodes), de meting van intracellulair magnesium in erythrocyten, mononucleaire cellen en skeletspieren én tenslotte de waarde van een magnesiumtolerantietest (24uurs urinecollectie na opladen met magnesium).

De normale plasmawaarden van magnesium zijn 1.4 -1.7 meq/l, equivalent aan 0.70 tot 0.85 mmol/l en 1.7 tot 2.1 Mg²⁺ /dl. De meting van totaal plasma magnesium door middel van spectrofotometrie is precies en gemakkelijk door te voeren. Echter, zoals reeds vermeld, gezien de intracellulaire natuur van magnesium, weerspiegelt deze extracellulaire magnesiumwaarde niet exact de magnesiumopslag van het lichaam of een eventuele deficiëntie. Patiënten met een verhoogd risico op magnesiumdeficiëntie (vb alcoholverslaafden, kritisch zieke patiënten, enz.) hebben frequent lage intracellulaire magnesiumgehalten en/of afwijkende magnesiumtolerantietest resultaten, ondanks normale serum magnesiumwaarden [8,9]. Deze bevinding ondersteunt de toediening van magnesium bij risicopatiënten die symptomen van magnesiumdeficiëntie vertonen, maar een normaal serum magnesium hebben.

Een alternatief voor het meten van het totaal serum magnesium, is de bepaling van de geïoniseerde magnesiumconcentratie, die de actieve vorm van het serum magnesium vertegenwoordigt. Gelijklopen met calcium, vertoont extracellulair magnesium een significante proteïnebindende fractie, zodat er potentieel grote verschillen kunnen optreden tussen totale serum en geïoniseerde magnesiumwaarden. Er wordt vanuit gegaan dat de geïoniseerde en dus actieve fractie beter correleert met de magnesiumstatus dan het totale serum magnesium. Hier moet echter opgemerkt dat de meting van geïoniseerd magnesium onderhevig is aan interferenties met calciumionen ter hoogte van de magnesiumelektrode, zodat de relevantie van deze meting hierdoor daalt. Heel wat studies werden opgesteld teneinde de discordantie tussen het totaal en het geïoniseerd serum magnesium in het licht te stellen. Enkele groepen vonden een goede correlatie tussen het totaal serum magnesium en de geïoniseerde actieve fractie [10,11], anderen vonden in het geïoniseerde magnesium een betere referentiewaarde voor de magnesiumstatus [12,13]. Koch et al voerde een studie uit met 34 patiënten in een intensieve zorg setting [10], Lanzinger et al focuste zich op patiënten die abdominale chirurgie ondergingen [11]. Beide groepen vonden een sterke correlatie tussen de totale en de geïoniseerde fractie. Fiser et al stelde daarentegen vast dat 59% van kritisch zieke kinderen lage waarden geïoniseerd magnesium had, ondanks een normale totale serumwaarde bij meer dan de helft onder hen. Dit suggereert dat de geïoniseerde fractie een betrouwbaardere referentie vormt. Opmerkelijk is dat in het onderzoek van Huijgen et al, kritisch zieke patiënten met lage totale serumwaarden gerapporteerd werden, maar waarvan de 71% normale geïoniseerde magnesiumwaarden vertoonden. Metingen van de intracellulaire magnesiumwaarden in erythrocyten en mononucleaire cellen konden de normale magnesiumgehalten bevestigen. Weerom een bevinding die spreekt voor de meerwaarde van de peiling naar geïoniseerd magnesium ten opzichte van het totale serum magnesium. In de literatuur vindt men geen consensus over de al dan niet te meten waarde (totaal of geïoniseerd), maar de meerderheid lijkt in de geïoniseerde fractie een betere referentie te vinden.

Het intracellulair magnesium kan gemeten worden in erythrocyten, mononucleaire cellen en skeletspiercellen. Het geeft over het algemeen een betere schatting van de magnesiumstatus dan de totale serumconcentratie [8,15]. Desondanks bleek dit geen goede diagnostische meetmethode, gezien de grote overlap van het gebied van afwijkende en het gebied van normale waarden [14], of met andere woorden, de test is niet discriminerend of specifiek genoeg.

De urinaire excretie van magnesium is sterk variabel, gaande van 5 mmol per dag in geval van een normale magnesiumstatus tot 0,5 mmol per dag in geval van magnesiumdeficiëntie. De meting van deze urinaire excretie helpt het onderscheiden van renale van niet-renale oorzaken van hypomagnesiemie. In de aanwezigheid van hypomagnesiemie suggereert een hoge urinaire excretie dat een verhoogd renaal verlies aan de basis van de depletie ligt. Een lage urinaire excretie suggereert een niet-renale oorzaak (vb gastro-intestinaal). Bovendien kunnen studies van de urinaire excretie van magnesium na een oplaaddosis bijdragen tot de diagnose van magnesiumdeficiëntie als de magnesiemie normaal is: De patiënt zonder deficiëntie excreteert meer dan de patiënt met een deficiëntie. Deze test begint met een meting van magnesium in een eerste 24uurs urinecollectie, gevolgd door een toediening van 2.4 mEq/kg parenterale magnesium, waarna een tweede 24uurs urinecollectie wordt uitgevoerd. In normale omstandigheden (normale magnesium status en nierfunctie) excreteert de patiënt het meeste van de magnesium oplaaddosis binnen de 24 uur. Retentie van meer dan 20% van het toegediende magnesium is suggestief voor een magnesiumdeficiëntie. Deze metingmethode is wellicht een van de meest accurate voor de magnesium status, maar kent twee nadelen: ze is praktisch moeilijk hanteerbaar in de settings waar ze het meest gevraagd is (intensieve zorgen) en ze is onderhevig aan elke toestand die met de renale magnesiumexcretie interfereert (bv diuretica).

Fysiologische eigenschappen van Mg

Enzymatische activatie

Mg^{2+} is betrokken in meer dan driehonderd enzymatische reacties [16,17]. Mg^{2+} neemt op verschillende wijzen deel aan een reactie: het speelt een rol in de vorming van het enzymatische substraat, en werkt als een allosterische activator van de enzymeactiviteit. In feite interageert Mg^{2+} met de twee buitenste fosfaatgroepen van adenosine trifosfaat (ATP) om het enzymatische substraat te vormen. Adenylaat cyclase [18] en de natrium-kalium-adenosine trifosfatase (Na-K-ATPase) [19] zijn enzymen die sterk afhankelijk zijn van Mg^{2+} . Intracellulaire inorganische fosfaten en ATP verminderen vrij Mg^{2+} , terwijl de conversie van ATP tot adenosine difosfaat (ADP) vrij Mg doet toenemen [20].

Glycolysis	$\text{Glucose} + 2 \text{ MgADP} + 2 \text{ P}_i^{2-} \rightarrow 2 \text{ lactaat} + 2 \text{ MgATP}^{2-}$ $2 \text{ MgATP}^{2-} \rightarrow 2 \text{ MgADP} + 2 \text{ P}_i^{2-} + 2 \text{ H}^+$
------------	--

Glycogenolysis	$\text{Glycogeen} + 3 \text{P}_i^{2-} + 3 \text{MgADP} + \text{H}^+ \rightarrow$ $3 \text{MgATP} + 2 \text{lactaat} + \text{glycogeen}$
Creatinefosfaat hydrolysis	$\text{H} + \text{creatinefosfaat} + \text{MgADP}^- \rightarrow \text{MgATP}^{2-} + \text{creatine}$
Lipolysis	$\text{Triglyceride} \rightarrow 3 \text{palmitaat} + 3 \text{H}^+$ $3 \text{palmitaat} + 3 \text{MgATP}^{2-} + 3 \text{CoA} \rightarrow 3 \text{palmitoyl CoA} + 3 \text{AMP} + 6 \text{P}_i^{2-} +$ $3 \text{H}^+ + 3 \text{Mg}$

Tabel 1: voorbeelden van metabolische reacties waarin Mg betrokken is

Actie op ionenkanalen en ionenpompen

Inwaarts rectificerende K^+ kanalen, K inward rectifying (Kir) familie

Deze familie omvat kanalen die een inwaartse rectificatie vertonen (Kir staat voor K^+ inward rectifying). Kir kanalen bestaan uit twee transmembranaire helices. Zes families zijn gekloneerd (Kir1-Kir6, met verschillende subfamilies). Kir2.1 is een kanaal dat sluit als de membraanpotential verschuift naar potentialen meer positief dan E_K . Deze blok wordt veroorzaakt door binden van intracellulair Mg^{2+} in het kanaal. Daardoor kunnen lange depolarisaties bereikt worden (in gedepolariseerde toestand, wordt een K^+ uitstroom door het kanaal belet door het Mg^{2+} blok). In aanwezigheid van Kir2.1 is door een kleine landingsverschuiving al een grote depolarisatie mogelijk. Dit mechanisme is bijvoorbeeld belangrijk voor het ontstaan van de langdurende actiepotential in het hart. Het bestaan van een inwaartse rectificatie beperkt ook de hyperpolarisatie die door activering van de Na^+/K^+ pomp veroorzaakt wordt (in gehyperpolariseerde toestand verdwijnt het Mg^{2+} blok, zodat een K^+ instroom plaatsvindt). Kir 2.1 is functioneel een van de belangrijkste kanalen voor het ontstaan van de rustpotential. Andere kanalen uit deze familie zijn Kir1.1 (ROMK, K^+ reabsorptie in de nier), Kir3.1 (GIRK, het G proteïne gestuurde “inward rectifying” K^+ kanaal, dat voor de controle van de slagfrequentie van het hart enorm belangrijk is).

L-type Ca^{2+} kanalen

Cellen van de sino-atriale (SA) knoop vertonen een spontane elektrische activiteit. Pacemaker cellen hebben geen constante rustpotential. In de rustfase van het hart treedt een “diastolische depolarisatie” op. Deze gaat over in een snelle depolarisatie, De frequentie van de prikkelvorming neemt af van het atrium tot het Purkinje netwerk. Cellen van het arbeidmyocard hebben een constante rustpotential. De steilheid van de diastolische depolarisatie bepaalt hoe snel de drempel voor de snelle depolarisatie bereikt wordt. Ze is het grootst in de SA knoop, het minst in het Purkinje netwerk. De frequentie van de snelste ontlading in de SA knoop bepaalt dus de slagfrequentie van het hart. De steilheid van de diastolische depolarisatie, de maximale (negatieve) diastolische potential en de drempel potential bepalen de slagfrequentie van het hart. Een depolarisatie ontstaat a) door bewegen van positieve

ladingen van buiten naar binnen (bv activering van calcium kanalen), b) door afname van de beweging van positieve ladingen van binnen naar buiten (bv deactivering van kalium kanalen). Verantwoordelijk voor de diastolische depolarisatie zijn: a) afname van een kalium conductantie ($I_{K;GIRK?}$), b) activering van T-type calcium kanalen ($I_{Ca,T}$) en later L-type calcium kanalen ($I_{Ca,L}$). T-type kanalen worden bij een meer negatieve potentiaal geactiveerd dan L-type kanalen, c) activering van een cationen kanaal door hyper-of repolarisatie (I_f). L-type calcium kanalen vind je in de skeletspier ($\alpha 1S$) voor excitatie-contractie koppeling, $\alpha 1C$ in hart, gladde spiercellen en long, $\alpha 1D$ in het endocrien weefsel. Deze kanalen inactiveren door depolarisatie maar ook afhankelijk van de intracellulaire calciumconcentratie.

Het is gekend dat een toename van intracellulaire Mg^{2+} concentratie binnen de fysiologische grenzen de piek calcium stroom van L-type calciumkanalen, $I_{Ca,L}$ doet afnemen en een daling van deze calcium stroom versnelt inzet. Recentelijk werd aangetoond dat de reductie van de amplitude van de calcium stroom door een toegenomen intracellulaire Mg^{2+} concentratie binnen de fysiologische grenzen, voornamelijk te wijten lijkt te zijn aan een afname in beschikbaarheid van open L-type Ca^{2+} kanalen (afgenomen open probiliteit) eerder dan een blok van de ionenpermeabiliteit. Eens het L-type Ca^{2+} kanaal zich opent, is het mogelijk dat cytosolisch Mg^{2+} de gelegenheid heeft de ionendoorgang te blokkeren, in het bijzonder bij die membraanpotentialen gemeten tijdens fysiologische processen zoals het plateau van een cardiale ventriculaire actiepotentiaal [21]. Veranderingen in de intracellulaire magnesium concentratie brengen langs deze weg veranderingen in de excitabiliteit van hartnoduscellen teweeg.

Ca^{2+} kanalen van het sarcoplasmatisch reticulum en Ca^{2+} ATPase

Magnesium reguleert de tonus van de spiercellen en heeft hierbij minstens drie aangrijppunten: a) vermindering van de calcium instroom via het L-type Ca^{2+} kanaal $\alpha 1C$ (cfr. Supra) b) afremming van de inositol trifosfaat (IP_3) gemedieerde activatie van sarcoplasmatische calcium vrijzetting [22, 23] en c) toename van de Ca^{2+} ATPase werking die calcium van intracellulair naar extracellulair en intrareticulair pompt [24]. Gladde spiercelcontractie wordt in de hand gewerkt door de calciumafhankelijke fosforylatie van de lichte keten van myosine, nodig voor het over elkaar glijden van de actine en myosinefilamenten. Een verhoging van intracellulair magnesium induceert een verlaging van de intracellulaire calciumconcentratie en zorgt via deze weg voor een vermindering van de spierceltonus. Dit verklaart de onderzoeken van magnesium als adjuvans in de anesthesie bij het bekomen van een neuromusculair blok (cfr infra). Omgekeerd werd magnesium deficiëntie reeds in verband gebracht met hypertensie, neuromusculaire hyperexcitabiliteit, bronchiale luchtwegconstrictie, vasospasmen van de kransslagaders en epileptische consulten.

Na^+/K^+ ATPase en Ca^{2+} ATPase

Magnesium komt tussen in de activatie van de membraanpompen voor natrium, kalium en calcium (cfr. Supra), betrokken in de transmembranaire ionenuitwisseling tijdens de depolarisatie en repolarisatie. Magnesium deficiëntie beknót de actie van ATPase pompen en leidt tot een vermindering van intracellulair ATP en een verhoging van de intracellulaire natrium en calcium concentraties[25]. Magnesium zou door zijn actie op de membraanpompen een stabiliserend effect hebben op de celmembraan [26].

NMDA (N-methyl-D-aspartaat) receptor

De NMDA receptor is een transmembranaire, ionotrope receptor geassocieerd met een calciumkanaal. De trage component van de excitatorische postsynaptische stroom in het centraal zenuwstelsel wordt opgewekt door de calciuminstroom via deze NMDA receptoren. De eigenschap van gedifferentieerde activatie van deze klasse van glutamaatreceptoren geeft hen een sleutelfunctie in de synaptische respons en heeft belangrijke gevolgen voor synaptische plasticiteit en celfysiologie. Zo dragen de NMDA receptoren bij tot het ontstaan van centrale sensitatie en hypersensitiviteit door perifere nociceptieve stimulatie [27]. De NMDA receptor activatie is complex en omvat ligandbinding, conformationele veranderingen van het proteïne en kanaalblokkade. Wanneer een magnesiumion zich in het calciumkanaal nestelt, wordt de calciuminstroom geblokkeerd. Deze antagonistische werking van magnesium op de centrale N-methyl-D-aspartaat (NMDA) receptoren is het vertrekpunt van vele studies over het adjuvante effect van magnesium in de intra-en postoperatieve analgesie, ter reductie van het opiatenverbruik (cfr infra). De calciuminstroom resulterende van de NMDA receptoractivatie door excitatorische aminozuren zou ook een rol spelen in talrijke vormen van epilepsie [28-29]. Dit verklaart dan weer het onderzoek naar de plaats van magnesium in de anticonvulsieve behandeling. Verder gaat het blokkeren van deze receptor -en dus het beletten van een calciuminstroom- gepaard met een inhibitie van centrale arteriolaire vasodilatatie. Dit gegeven rechtvaardigt een onderzoek naar de rol van magnesium in de behandeling van vasospasme.

Magnesium als een immunomodulerend agentia

Hoewel geen klinische data deze hypothese ondersteunt, werd gesuggereerd dat magnesium een rol speelt in het ontstaan van sepsis en shock. Er zijn studies die aantonen dat Mg^{2+} ionen immunologische functies moduleren, zoals granulocyttaire oxidatiereacties, lymfocyttaire proliferatie en endotoxinebinding door monocytten [30]. Bovendien correleert een magnesium deficiëntie met een toename in interleukine-1, tumor necrosis factor- α , interferon- γ en substantie P [31,32]. Magnesium deficiëntie in ratten werd geassocieerd met een grotere inflammatoire respons op een endotoxine [30,34].

Klinische betekenis van Mg

Cardiovasculaire effecten

In laboratoriumomstandigheden heeft magnesium een dosisafhankelijk negatief inotropisch effect op de hartcel van een geïsoleerd hart. Dierexperimenteel onderzoek heeft geleid tot de vaststelling dat een gebrek aan magnesium op cardiaal niveau veranderingen in het electrocardiogram, de geleidingssnelheden en automaticiteit teweeg brengt [35, 36]. Klinisch vindt magnesium zijn betekenis in de behandeling van cardiovasculaire aandoeningen zoals angina, coronair spasme, cerebraal spasme, long QT syndroom en torsade de pointes. Hypomagnesiemie verhoogt de kans op cardiovasculaire aandoeningen als zijnde acuut myocardinfarct en postoperatieve dysrhythmieën. Naar zijn rol in de behandeling van acute lacunaire infarctsyndromen (IMAGES trial) en in de preventie van myocardinfarct (LIMIT trial, ISIS4 trial, MAGIC trial) werd door middel van verschillende grootschalige studies onderzoek gedaan (zie verder).

Magnesium in de behandeling van EKG veranderingen en dysrhythmieën

Electrocardiografische veranderingen bij patiënten met een magnesiumtekort omvatten een verlengd PR en QT interval, maar ook een vertraagde AV geleiding en een verlenging van het QRS complex. Intracellulaire kaliumdepletie en hypokaliemie kunnen deze bevindingen mee veroorzaken en zelfs verergeren. Dysrhythmieën in omstandigheden van een magnesiumtekort kunnen succesvol behandeld worden met magnesium. In kritisch zieke patiënten is magnesium bewezen effectiever dan amiodarone voor de conversie van acute atriale tachyarrhythmieën. [37,38].

Het probleem van hypomagnesiemie na cardiale chirurgie werd reeds vroeger onderkend. Patiënten die een coronary artery bypass grafting (CABG) ondergaan, vertonen vaker hypomagnesiemie dan niet-cardiale chirurgie patiënten of gezonde vrijwilligers [39]. Gelijkaardige bevindingen werden in de pediatrie populatie gemaakt [40]. Tijdens een routine (niet-cardiale) operatie verminderen de magnesium plasmawaarden significant en blijven de eerste 24 uur postoperatief gedaald [41]. Lage serumspiegels van magnesium correleren met een verhoogde incidentie van postoperatieve dysrhythmieën. Een verhoogde incidentie van postoperatieve atriale fibrillatie [42,43], kon worden verminderd in verschillende studies rond het profylactisch effect van magnesium na CABG [44]. In een studie van England et al. vertoonde de groep behandeld met magnesium postoperatief een niet-significante reductie van supraventriculaire dysrhythmieën, een significante vermindering van ventriculaire dysrhythmieën en een significante stijging van postoperatieve cardiale indices [42].

Magnesium in de behandeling van Acuut myocardinfarct

Het kon worden aangetoond dat magnesium een rol speelt in systemische en coronaire vasculaire tonus en cardiale dysrhythmieën, maar ook in de inhibitie van de bloedplaatjes activatie. Magnesium inhibeert met name het thromboxane A en komt tussen in de IIB-IIIa receptor complex vorming [45,46]. Dierenstudies tonen aan dat de werkzaamheid van een magnesiumtherapie ten opzichte van een therapie met inhibitoren van de glycoproteïnen IIB-IIIa gelijk zijn wat betreft het openhouden van stents [47]. Studies op mensen bevestigden dat een orale magnesiumtherapie de plaatjesafhankelijke thrombose bij patiënten met een verleden van acuut myocardinfarct of herseninfarct met 35% verminderde [48]. De gedaalde arteriële trombusvorming tijdens een magnesiumtherapie wordt in verband gebracht met het effect van magnesium op de plaatjesactiviteit, eerder dan de effecten op de coagulatiecascade [49].

De vraagstelling naar de klinische bruikbaarheid van additieve magnesiumtherapie in acuut myocardinfarct werd na talrijke studies in de voorbije tientallen jaren afgesloten. Historisch gezien droegen voornamelijk drie grote studies tot de eindconclusie bij: LIMIT-2 (Second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial), ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival), en de recentst gepubliceerde studie MAGIC (Magnesium in Coronaries Trial) [50-52].

De studie LIMIT-2 werd begonnen naar aanleiding van verschillende voorafgaande kleinschalige studies die suggereerden dat additieve magnesiumtherapie een 50% daling van mortaliteit in acuut myocardinfarct kon bewerkstelligen [53]. In de studie LIMIT-2 werden in het tijdsbestek van 6 jaar 2316 patiënten met verdacht op AMI betrokken [50]. Deze werden op een gerandomiseerde wijze toegewezen aan een magnesiumtherapie of placebo. Op dag 28 na het infarct vertoonde de magnesiumbehandelde groep een 25% lagere mortaliteitsratio (7,8% versus 10,3% met een p-waarde van $< 0,04$). Deze bevindingen lagen aan de basis van het includeren van magnesium in de standaardbehandeling van acute coronaire syndromen.

De ISIS-4 studie werd opgesteld met meer dan 58 000 deelnemers over een periode van 3 jaar en bestudeerde de effecten van captopril, nitraten en magnesium op AMI [51]. De primordiale vraagstelling richtte zich tot de mortaliteit op dag 35. In tegenstelling tot LIMIT-2 kon ISIS-4 geen significant verschil aantonen in mortaliteit tussen de magnesiumbehandelde groep en de controle groep (7,64% versus 7,24%). Subgroepanalyses (patiënten behandeld binnen de 6 uur, patiënten zonder thrombolysetherapie of hoogrisicogroepen) konden evenmin een voordeel van magnesium aanwijzen. De auteurs concludeerden dat een magnesiumtherapie niet op zijn plaats was in de behandeling van AMI.

Sommigen bleven volharden in hun geloof dat magnesium een benefit zou vormen binnen de AMI behandeling [52]. Hun kritiek op de ISIS-4 studie waren tweërlei: het tijdstip van magnesiumtoediening en de ernst van de ziekte-toestand van de geïncludeerde patiënten. ISIS-4 includeerde patiënten tot 24 uur na de presentatie van het AMI, hoewel de meerderheid van de deelnemende patiënten binnen de 8 uur behandeld werden. De grootste rationale achter de invoering

van magnesium in de behandeling van AMI ligt in de preventie van ischemie reperfusieschade, aangetoond in dierenmodellen [53]. Echter, in deze studies moet magnesium binnen de 6 uur na vaatocclusie gegeven worden. Het tweede punt van kritiek beoogde de lage mortaliteitsratio van de controlegroep, die lager lag dan in om het even welke voorafgaande studie, volgens critici te wijten aan de weinig zieke patientenpopulatie. Met deze kritiek in het achterhoofd werd de MAGIC studie ontworpen: vroegere interventie in ernstiger zieke patiënten. 6213 patienten werden over 3 jaar verdeeld over 3 groepen: Twee groepen werden behandeld met magnesium binnen de 6 uur na symptoombegin [52]. De eerste groep omvatte patiënten van 64 jaar en ouder die in aanmerking kwamen voor reperfusietherapie, de tweede groep omvatte elke patiënt ongeacht leeftijd die niet in aanmerking kwam voor reperfusietherapie (de hoogrisicogroep). De derde groep ontving placebo. De magnesiumbehandelde groep vertoonde na 30 dagen een mortaliteit die niet significant verschilde van de placebogroep (15,3% versus 15,2%). Na correctie voor factoren die de mortaliteit zouden kunnen beïnvloeden kon nog steeds geen voordeel van magnesium worden aangetoond. Samengevat, ook vroege interventie van magnesium in hoge risicopatiënten kon de overlevingsratio niet verbeteren in de MAGIC studie.

Magnesium en het centrale zenuwstelsel.

Neurodepressieve effecten: Magnesium als adjuvans bij sedativa.

Historisch gezien werd $MgSO_4$ beschouwd als een onderdrukker van het CZS, verklaard aan de hand van de hierboven uitgeschreven werking van magnesium op cellulair niveau (cfr NMDA receptor). Dit effect werd door Somjen G et al [58] verder uitgepluisd en in twijfel getrokken. Zij beschreven het neurodepressief effect van $MgSO_4$ als secundair aan respiratoire onderdrukking, gezien ze bij ventilatoire ondersteuning geen onderdrukking van het CZS konden waarnemen, zelfs in geval van hoge serumconcentraties van magnesium. Nochtans konden Thompson S et al [59] een 60% vermindering in de minimum alveolaire concentratie (MAC) van halothane observeren in met magnesium behandelde ratten. Altan et al [60] vond een significante reductie van de dosis propofol nodig voor inductie en onderhoud, maar merkte een verlengde ontwaaktijd op in de magnesiumgroep. Gupta K et al [56] konden enkel een reductie van de onderhoudsdosis van propofol observeren. De dosis voor inductie werd niet geminderd, maar de tijd van de inductie bleek wel korter in de magnesiumgroep. De ontwaaktijd werd door magnesium tevens verlengd. Telci et al [54] deden een gelijkaardige studie, waarbij de inductie van anesthesie (BIS>60) sneller bereikt werd in de aanwezigheid van magnesium. Ontwaken van propofol bleek echter eveneens vertraagd in de magnesiumgroep. Choi et al [61] concludeerden dat de toediening van $MgSO_4$ de nood aan propofol vermindert, terwijl Schulz-Stübner et al [55] geen verschil zagen in propofol verbruik.

Samenvattend suggereren enkele studies dat magnesium een sedatief effect heeft, maar er is hier nog geen voldoende evidentie voor. Voor de onderliggende verklaring werden totnogtoe enkel hypothesen opgebouwd op basis van de werking van magnesium ter hoogte van het CZS. Of het hier louter om een spierontspannend effect gaat, is in de literatuur niet helemaal uitgesloten.

Neuroprotectieve effecten: Acute cerebrale ischemie

Magnesium is neuroprotectief in verschillende dierenmodellen van cerebrale ischemia, epilepsie, perinatale hypoxie/ischemie, subarachnoidale hemorrhagie en traumatische hersenschade. Deze bevindingen rechtvaardigen de doorvoering van klinische testen.

In knaagdiermodellen van permanente of transiente occlusie van de arteria cerebri media wist systemisch toegediende magnesium de omvang van het infarctvolume te verminderen [62,63]. Het mechanisme van protectie dat magnesium biedt, blijft echter hypothetisch: een verhoogde magnesiumconcentratie vermindert de presynaptische vrijzetting van glutamaat en blokkeert de glutaatgemedieerde NMDA receptor. Glutamaat en zijn receptor zijn rechtstreeks betrokken bij neuronale ischemie [64]. Daarenboven potentieert magnesium de werking van adenosine, een inhibitorische neurotransmitter, die een in ischemische omstandigheden gewenste daling van het celmetabolisme teweegbrengt. Tenslotte verbetert magnesium de mitochondriale calcium buffering en blokkeert het de calcium instroom via voltage-gemedieerde kanalen. Calciumafhankelijke intracellulaire enzymesystemen schaden namelijk indirect de neuronen door de productie van vrije radicalen, afbraak van de membraan lipidenbilayer, proteolysis en de initiatie van apoptosis en ontstekingsreactie.

Desalniettemin werd magnesium in de recente en grootschalige (2589 patiënten) klinische Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial (IMAGES) als overwegend ineffectief bevonden [65]. Hun conclusie luidt dat magnesium, wanneer gegeven binnen de 12 uur na een acuut herseninfarct, de mortaliteit of morbiditeit niet significant doet verminderen, hoewel het wel een voordeel kan geven in de gevallen van lacunaire infarcten. De groep van Aslanyan et al voerde een verdere analyse uit van de IMAGES studie, op zoek naar mogelijke variabelen die het voordeel van magnesium in lacunaire infarcten zouden kunnen verklaren [66]. Hun analyse leert ons dat zelfs na correctie van basisfactoren, zoals geslacht, infarcternst en variabelen die een onafhankelijke interactie met de magnesiumbehandeling vertoonden, de magnesiumbehandeling de kansen op een goede functionele outcome in patiënten met lacunaire infarcten vergroot. Ook Meloni et al wilden de IMAGES bevindingen verder toetsen [67]. Hun review van klinische en preklinische studies omvat negen studies over het gebruik van magnesium na globale cerebrale ischemie en veertien na focale cerebrale ischemie. Vier globale ischemie en zes focale ischemie studies konden geen significant neuroprotectief

effect van magnesium aantonen. In de meerderheid van de positieve magnesium studies werd de lichaamstemperatuur van de dieren niet gemonitord. Het effect van post-ischemische hypothermie kan dus een dataverstorende factor zijn in de positieve magnesium cerebrale ischemie studies. Daarenboven wijst hun eigen data van dierenstudies erop dat magnesium enkel neuroprotectief werkt indien het gecombineerd wordt met post-ischemische hypothermie. Dit gegeven zou een verklaring kunnen zijn waarom de IMAGES studie niet succesvol was, aangezien het huidige beleid van herseninfarct geen invoering van hypothermie omvat. Zij suggereren dan ook toekomstige (pre)klinische studies waarin een gecombineerde behandeling met magnesium en milde hypothermie toegepast wordt.

Effect op neuromusculaire transmissie

Zoals supra vermeld werd, reguleert magnesium de tonus van de spiercellen via de aangrijpingspunten die reeds werden beschreven. Een verhoging van intracellulair magnesium induceert een verlaging van de intracellulaire calciumconcentratie en zorgt via deze weg voor een vermindering van de spierceltonus. Magnesium oefent niet alleen invloed uit op de spiercel, maar heeft zowel presynaptische als postsynaptische effecten op de neuromusculaire transmissie ter hoogte van de neuromusculaire eindplaat. Zijn werking is ook hier tegengesteld aan die van calcium. Magnesium vormt een competitieve blokker van de calciuminstroom in de presynaps. Dit calcium interfereert normalerwijze met vesikelproteïnen (vb synapsin 1) en bewerkstelligt hiermee het via een fusieporie vrijzetten van de vooreest aan de presynaptische membraan gebonden “docked vesicles” vol met neurotransmittoren (vb acetylcholine). De presynaptische vrijzetting wordt zodoende verminderd bij hoge magnesium concentraties, de neuromusculaire transmissie belemmerend [68,69]. Niet alleen presynaptisch wordt acetylcholine tegengewerkt, maar magnesium vermindert ook het effect van acetylcholine op de postsynaptische spierreceptoren en doet de excitatiedrempel van het axon stijgen door overstabilisatie van diens membraan. Een toestand van hypermagnesemie gaat dientengevolge gepaard met neuromusculaire zwakte alsook een vermindering of zelfs volledig verdwijnen van de diepe peesreflexen. Het omgekeerde is waar in geval van hypomagnesemie: neuromusculaire hyperexcitabiliteit is een van de presenterende klachten van een patiënt met een magnesiumdeficiëntie. Tetanie, eventueel onder een latente vorm tot uiting gebracht door een positief Chvostek of Trousseau teken, carpaal-pedaal spasme, epilepsie aanvallen en paresthesieën kunnen hierbij mogelijke klinische manifestaties zijn. Een recente prospectieve studie van serum Mg^{2+} en calcium in volwassen patiënten met epilepsie kon significant lagere gemiddelde Mg^{2+} bloedwaarden en een hogere calcium/magnesium ratio in epileptische patiënten versus de controlegroep aanwijzen [70]. Niet alleen moet men bedacht zijn op de controle van de magnesiumstatus bij epileptische patiënten met een verhoogd risico op hypomagnesemie (cfr. Intensieve zorgen), maar ook het laatste woord is nog niet gezegd in zake de rol van magnesium binnen het anticonvulsief beleid.

Magnesium als adjuvans bij het bekomen van een neuromusculair blok.

Gezien de inhiberende werking van magnesium op de neuromusculaire transmissie, werden studies uitgevoerd naar het nut van magnesium als adjuvans in de anesthesie bij het bekomen van een neuromusculair blok. Kussman et al [71] bestudeerden de effecten van een grote dosis $MgSO_4$ (60mg/kg) op het neuromusculaire blok bekomen door rocuronium bromide (0.6mg/kg) tijdens inhalatieanesthesie met isoflurane. De studie omvatte 30 patiënten aan wie ofwel $MgSO_4$ ofwel een fysiologische oplossing werd gegeven. De gemiddelde duur tot de intrede van de blok was dezelfde, maar de duur van de blok was significant langer in de magnesium groep. T Fuchs et al [72] bestudeerden de interactie tussen $MgSO_4$ (40mg/kg) en vecuronium bromide. De ED_{50} en ED_{90} van vecuronium bromide in de aanwezigheid van $MgSO_4$ waren 25% lager dan bij de controlegroep. De werkingsduur was ook toegenomen in de magnesium groep. Dezelfde onderzoeksgroep wijdde zijn studie ook aan het recurariserend effect van $MgSO_4$ na het postoperatief ontwaken. Zowel de patiënten die $MgSO_4$ 60mg/kg toegediend kregen vlak na herstel van een vecuronium blok met een TOF van 0,7 als de patiënten die dit kregen een uur na een TOF van 0,7 vertoonden snelle en duidelijke recurarisatie. $MgSO_4$ vermindert de hoeveelheid acetylcholine vrijgezet ter hoogte van de uiteinden van de motorneuronen en kan zo leiden tot recurarisatie van patiënten die voordien een neuromusculair blok ondergingen [73]. Fawcett W en Stone J beschreven samen een geval van recurarisatie in de ontwaakzaal na het gebruik van $MgSO_4$ [74]. Telci et al [54] investigeerde de interactie tussen rocuronium bromide en $MgSO_4$. Het resultaat was dat de tijd tot herstel van het neuromusculair blok langer was in de magnesium groep. In dezelfde trend vonden Schulz-Stübner et al [55] dat de mivacurium consumptie significant minder was bij patiënten met een $MgSO_4$ infusie. Een recentere studie van Gupta et al [56] vergeleek rocuronium bromide met of zonder toediening van $MgSO_4$. De duur tot de intrede van het blok was gelijklopend, maar de duur van het blok was significant langer in de magnesium groep. Opmerkelijk is wel dat de tijd tot een TOF van 0,7 na het toedienen van neostigmine in beide groepen gelijk was. Samenvattend wijzen deze studies wijzen op een significante vermindering van de nood aan spierrelaxantia peroperatief en een verlenging van het neuromusculair blok bij gebruik van magnesium in combinatie met non-depolariserende spierrelaxantia. De tijd tot intrede van het blok blijft ongewijzigd. Tenslotte is aandacht nodig voor recurarisatie bij gebruik van $MgSO_4$ na het herstel van een neuromusculair blok.

Rol van $MgSO_4$ in analgesie

De fysiologie van nociceptie berust op een complexe interactie van perifere, spinale en supraspinale structuren van het centrale zenuwstelsel (CZS). Op elk niveau van het CZS komt een modulatie van nociceptieve informatie tot stand, waarbij de twee belangrijkste transmittersystemen van nociceptie en antinociceptie, het NMDA- en het opioïdreceptorsysteem, een nagenoeg identieke verdeling vertonen.

Glutamaat, de natuurlijke excitatorische transmitter van alle neuronen met ionotrope en metabotrope NMDA receptoren, bewerkstelligt door het openen van het ionenkanaal een calciuminstroom, die de intraneuronale stikstofoxidesynthese (NOS) activeert, de vrijzetting van stikstofoxide (NO). Diffusie van NO naar de naburige neuronen verhoogt diens cGMP-synthese en activiteit, die vooral op spinaal niveau tot hyperalgesie of allodynie kan leiden, wanneer via dit mechanisme transmitters uit nociceptieve zenuwuiteinden worden vrijgezet. De perifere sensibilisering van nociceptieve axonen gebeurt meestal via serotonine, bradykinine of prostaglandine. Terwijl de μ - en δ -opioidreceptoren de NMDA-receptor gemedieerde nociceptie afremmen of versterken, werken de κ -opioiden door directe blokkerende interactie met de NMDA-receptor.

Magnesium als adjuvans in de per-en postoperatieve analgesie

De laatste decennia werden talrijke studies uitgevoerd die het effect van magnesium sulfaat ($MgSO_4$) op de intra- en postoperatieve analgetica behoeften onderzochten. Een goed postoperatief analgetisch beleid is des te meer van groot belang als het om majeure chirurgie gaat.

De gerandomiseerde, prospectieve, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie van Arcioni et al toont een duidelijke reductie van nood aan postoperatieve anesthetica in geval van spinale anesthesie gecombineerd met epidurale en intrathecale magnesium sulfaat bij majeure orthopedische ingrepen. 120 patiënten werden op een gerandomiseerde wijze verdeeld over vier groepen en kregen spinale anesthesie (levobupivacaine en sufentanil) gecombineerd met intrathecale $MgSO_4$ (94.5 mg, 6.3%), epidurale $MgSO_4$ (2%, 100 mg/h), intrathecale én epidurale $MgSO_4$ of geen $MgSO_4$ (controlegroep). Het postoperatieve morfine verbruik werd in alle groepen gemeten door middel van patiëntgecontroleerde analgesie (PCA). Het morfine verbruik 36 uur postoperatief was 38% lager in patiënten met spinale anesthesie plus epidurale $MgSO_4$, 49% lager in patiënten met spinale anesthesie plus intrathecale $MgSO_4$ en 69% lager in de intrathecale-epidurale gecombineerde groep, vergeleken met de controlegroep die geen $MgSO_4$ toegediend kregen [75].

Een gelijkaardige gerandomiseerde, prospectieve studie werd uitgevoerd ter evaluatie van het effect van magnesium op het morfine verbruik van post-thoracotomie patiënten. Ozcan et al deelde 24 patiënten na het ondergaan van de thoracotomie in twee groepen. De controle groep kreeg intraveneuze morfine (0.5mg/u infusie, 0.3mg PCA-dosis, 15 lockout tijd) via patiëntgecontroleerde analgesie en de magnesium groep kreeg $MgSO_4$ (30-mg/kg bolus, 10 mg/kg/u infusie gedurende 48 uur) plus intraveneuze morfine via hetzelfde protocol. De VAS (visual analog scale) score, sedatie score, gemiddelde arteriële druk, hartfrequentie en de gevraagde en toegediende analgesie dosissen werden genoteerd. Het cumulatief gemiddelde morfine verbruik lag hoger in de controlegroep dan in de magnesium groep, 4, 8 en 48 uur na de operatie [76].

Tramer et al onderzocht de bijdrage van een eenmalige dosis $MgSO_4$ als additieve analgesie na ambulante chirurgie. 200 volwassenen die ofwel een ilioinguinaal hernia herstel ofwel varicectomie

ondergingen onder algemene anesthesie (propofol, fentanyl, isoflurane-N₂O), werden op gerandomiseerde wijze in twee groepen verdeeld. De ene groep kreeg 4g MgSO₄ IV, de andere een fysiologische oplossing na inductie. Alle patiënten kregen preoperatief 100 mg diclofenac rectaal en de patiënten met een ilioinguinaal herstel kregen een postoperatieve ilioinguinale-iliohypogastrische zenuwblok. Pijn, analgetica verbruik en negatieve bijwerkingen werden genoteerd in de ontwaakzaal en tot drie dagen postoperatief door middel van een vragenlijst. De pijn intensiteit in rust en beweging na 1, 2 en 4 uur, de tijd tot de eerste inname van een analgeticum en de cumulatieve hoeveelheid van non-opioïde en opioïde analgetica waren gelijkaardig in de twee groepen. Er was geen verschil in incidentie van postoperatieve misselijkheid en braken, duizeligheid, hoofdpijn of bewustzijnsdaling. De incidentie van postoperatieve shiverling was wél significant lager in de magnesium groep. Een voorbehandeling met IV MgSO₄ resulteerde niet in een beter analgetisch beleid of vermindering van analgetica verbruik [77].

Hung Y et al deden onderzoek naar de toegevoegde waarde van magnesiumsulfaat in lokale anesthesie. Zij concludeerden dat MgSO₄ het effect van amide-type lokale anesthetica (LA) in een N ischiadicus blok in ratten vermindert. Hoe meer MgSO₄ werd toegevoegd, hoe korter het amide-type LA blok aanhield, zowel proprioceptief, motorisch als nociceptief. Het mechanisme achter dit antagonistisch effect is nog onduidelijk, maar zou onafhankelijk zijn van de werking van LA en MgSO₄ ter hoogte van de LA receptor in het Na⁺ kanaal [78].

Ook intraoperatief heeft MgSO₄ zijn nut als analgeticum adjuvans reeds bewezen: Koinig et al [57] bestudeerde de nood aan peri-operatieve analgetica bij equi-gestimuleerde patiënten. Zij concludeerden dat de toediening van MgSO₄ het verbruik van fentanyl tijdens de operatie verminderde. Ook Schulz-Stübner et al [55] merkten dat een bolus MgSO₄ na de inductie van algemene anesthesie een significante vermindering van het remifentanyl verbruik met zich meebracht. Gelijklopend resulteerde de toediening van MgSO₄ in de studie van Gupta et al [56] in een significante vermindering van het fentanyl verbruik.

Rol MgSO₄ in obstetrie

Verskillende gerandomiseerde controlestudies tonen aan dat MgSO₄ de voorkeur geniet in de profylactische behandeling van maternele convulsies bij pre-eclampsie [79,80], preterm of a term. In de Verenigde Staten wordt MgSO₄ reeds sinds decaden wijdverspreid gebruikt als tocolyticum. Een cochrane review van de relevante huidige literatuur heeft echter onvoldoende evidentie gevonden voor het gebruik van MgSO₄ voor tocolysis in preterme arbeid [81]. Verder wijzen andere data erop dat hoge dosissen tocolytische MgSO₄ gepaard gaat met een verhoogd risico op neonatale intraventriculaire hemorrhagie (IVH) en een verhoogde totale pediatrie mortaliteit [82,83]. Aan de andere kant zou een lagere dosis profylactische toediening van MgSO₄ in bepaalde selectieve gevallen

van preterme arbeid een neuroprotectieve invloed hebben op borelingen, te verstaan als preventie van cerebral palsy [84].

Magnesium als tocolyticum

Reeds meer dan 50 jaar wordt $MgSO_4$ in de Verenigde Staten gebruikt als tocolyticum tijdens eclampsie. Historisch gezien is het gebruik hiervan gebaseerd op laboratorische bevindingen. In 1945 toonde Ababanel aan dat $MgSO_4$ in vitro de mogelijkheid bezit om contractief effect van verschillende oxytocyten op de zwangere uterus ongedaan te maken [85]. Het is pas veel later, in 1984, dat de eerste gerandomiseerde klinische studie zijn resultaten vrijgaf: het kon geen tocolytisch effect van $MgSO_4$ aantonen en waarschuwde bovendien op pediatrie mortaliteit [86]. In 2002 verscheen een Cochrane systematic review die concludeerde dat $MgSO_4$ ineffectief is als tocolyticum. De review kon geen voordeel aantonen in de preventie van preterme geboort. Daarenboven was het risico op pediatrie mortaliteit significant hoger voor kinderen met blootstelling aan $MgSO_4$ (relatief risico 2.8; 95% betrouwbaarheidsinterval) [81]. Grimes D en Nanda K besloten dat, bij gebrek aan bewezen voordeel, $MgSO_4$ niet zou mogen gebruikt worden voor tocolysis. Zij adviseren een calcium kanaal blokker, zoals nifedipine als tocolyticum [87].

Magnesium in de preventie van (pre)eclamptische convulsies

Niet alleen als tocolyticum, maar ook als (profylactische) behandeling van convulsies in pre-eclampsie, wordt $MgSO_4$ overvloedig en sinds lange tijd gebruikt in de Verenigde Staten. In 1995 werden twee belangrijke gerandomiseerde klinische studies gepubliceerd, die het effect van $MgSO_4$ versus andere anticonvulsiva als profylaxe voor pre-eclampsie evalueerden. In beide studies (fenytoïne versus $MgSO_4$ en fenytoïne of diazepam versus $MgSO_4$) bleken de moeders meer baat te hebben bij $MgSO_4$ dan bij de andere twee anticonvulsiva [79,80]. De studie Magpie, gepubliceerd in de Lancet in 2002 is de belangrijkste: het evalueert $MgSO_4$ versus placebo in pre-eclampsie. Het betreft een multicentrische gerandomiseerde dubbelblinde studie, gerealiseerd in 175 centra in 33 landen. Meer dan 10 000 vrouwen werden geïncludeerd in de studie. Het resultaat was een significante risicoreductie van 58% op eclampsie, of anders, een vermindering van 11 gevallen van eclampsie per 1000 behandelde pre-eclamptische vrouwen. Opmerkelijk is dat de toediening van $MgSO_4$ in die studie geen enkel tocolytisch effect opleverde. De Magpie studie bevestigt dus de superioriteit van als een profylactisch anticonvulsivum voor pre-eclampsie [88].

Magnesium in de perinatale neuroprotectie

De hypothese dat antenataal MgSO₄ een neuroprotectieve rol zou kunnen spelen, dateert van 1995, toen uit Californische epidemiologische gegevens bleek dat het aantal hersenverlammingen (cerebral palsy, CP) minder was bij de groep kinderen die voor hun geboorte MgSO₄ toegediend kregen [89]. Deze observatie deed de interesse in MgSO₄ toenemen en was de aanleiding van het oprichten van de MagNET studie (Magnesium and Neurologic Endpoints Trial) [90]. Vrouwen in preterme arbeid werden gerandomiseerd verdeeld in twee groepen, gebaseerd op de baarmoederhalsdilataties. De vrouwen met een baarmoederhals die minder dan vier cm gedilateerd was, werden verdeeld in een groep die tocolytische MgSO₄ toegediend kreeg en een groep die andere tocolytica kreeg. De vrouwen met een meer gevorderde dilatactie kregen ofwel 4 g intraveneus magnesium (voor de veronderstelde neuroprotectie) ofwel een fysiologische oplossing. Deze studie moest echter vroegtijdig gestopt worden, gezien men een opmerkelijke stijging in pediatrie mortaliteit in de magnesium groep registreerde. Bij nader onderzoek van de data stelde men vast dat hogere waarden van circuleren Mg²⁺ in de moeder op het tijdstip van de geboorte significant geassocieerd waren met het voorkomen van intraventriculaire hemorrhagie (IVH) in hun baby's [92]. De gemiddelde Mg²⁺ waarde in het veneus bloed van moeder wiens baby's IVH ontwikkelden, lag op 0.75 mmol/l, terwijl die waarde maar 0.56 telde bij de andere moeders. Hogere magnesiumwaarden bleken een significante predictor te zijn voor neonatale IVH, zelfs na statistische correctie van geboortegewicht en andere mogelijke interferenties. De verklaring hiervoor zou een anticoagulant effect door plaatjesinhibitie zijn. De Australian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTMOMgSO₄) groep wilde de hypothese van neuroprotectie nog verder uitspitten en experimenteerde met een lage dosis profylactische MgSO₄, onmiddellijk voor de preterme geboorte. De dosis magnesium volgens een typisch Amerikaans tocolytisch protocol bedraagt in totaal 52 tot 102g MgSO₄, terwijl de mediane blootstelling aan MgSO₄ in de studie minder dan 10,5 g was en maximum 28g. Het verschil in CP tussen de twee groepen (lage dosis MgSO₄ vs placebo) waren 6 gevallen van CP minder in de magnesium groep, maar dit op een totaal van meer dan 1000 patiënten [93].

De gegevens van al deze studies samengenomen, leiden tot de in een artikel van Mittendorf et al goed te volgen opgestelde vergelijking tussen de mogelijke voordelen versus de mogelijke risico's van een hoge dosis: zelfs indien met verondersteld dat de bevindingen van ACTMO MgSO₄ ook waar zijn voor een hoge (tocolytische) dosis, zouden er slechts 400 kinderen gespaard blijven van CP ten koste van 1900 kinderen die zouden sterven aan de hoge blootstelling van MgSO₄[91]. Niet alleen zou MgSO₄ niet op zijn plaats zijn in het tocolytisch protocol, maar het gebruik ervan houdt daarenboven ook een groot medisch risico in.

Magnesium in de behandeling van asthma

Magnesium vertoont verschillende eigenschappen die zich nuttig zouden kunnen bewijzen in de behandeling van asthma: het werkt bronchodilaterend via zijn invloed op het intracellulaire calcium en vermindert via immunomodulatie de inflammatoire respons. Heel wat studies en meta-analyses zijn gewijd aan dit onderwerp, maar kunnen ons geen eenduidig antwoord geven. Het lijkt erop dat magnesium enkel zinvol zou zijn in de behandeling van ernstige en of acute asthma aanvallen indien het intraveneus wordt toegediend als adjuvans na falen van of in combinatie van de conventionele therapie [94-95]. Grotere klinische prospectieve studies binnen deze subpopulatie zouden nog moeten gerealiseerd worden om de rol van magnesium als een bronchodilatator en ontstekingsremmer in de tweedelijns behandeling en in associatie met een conventionele behandeling te bevestigen.

Magnesium op intensieve zorgen

Zowel prospectieve als retrospectieve studies konden reeds bevestigen dat er een verhoogde incidentie is van hypomagnesiemie op de dienst intensieve zorgen. Rubeiz et al [96] onderzochten prospectief 381 patiënten en spreken van een twee- tot drievoud van gevallen van hypomagnesiemie, waarbij 47% van de gehospitaliseerde patiënten en 65% van de intensieve patiënten een hypomagnesiemie (vanaf >0.74 mmol/l) vertonen. Safavi M et al [97] voerden een retrospectieve studie uit op 100 intensieve zorgen patiënten en kwamen op 51% hypomagnesiemische en 49% normomagnesiemische patiënten uit. Beide onderzoeksgroepen associeerden hypomagnesiemie met een significant verhoogde mortaliteit (Rubeiz et al spreken van een tweevoud, Safavi et al spreken van 55% tegenover 35%). Verder stierven de hypomagnesiemische patiënten in de eerstgenoemde studie gemiddeld 8 dagen vroeger dan hun normomagnesiemische lotgenoten. In de laatstgenoemde studie correleerde een hypomagnesiemische status met een hogere nood aan en een langere duur van mechanische ventilatie. De oorzaak van een verhoogde incidentie van hypomagnesiemie op de dienst intensieve zorgen is velerlei en niet ver te zoeken: de kennis over het metabolisme van magnesium leert ons waar in het lichaam deze verstoord kan worden. In de magnesium homeostase spelen de gastrointestinale tractus enerzijds en de nieren anderzijds de sleutelrollen. De hoofdzakelijke oorzaken van hypomagnesiemie zijn dus digestief (gebrek aan input of absorptie of excessieve eliminatie) en renaal (verhoogde excretie). Het is zeer aannemelijk dat veel patiënten op de intensieve zorgen onderhevig zijn aan een van deze uitlokkende factoren. Nauwgezette opvolging en correctie van de serum magnesium waarden zijn dus van onderschat belang. Op de dienst intensieve zorgen wordt ter correctie van hypomagnesiemische status een intraveneuze (IV) toediening verkozen in de vorm van trage infusies van $MgSO_4$. De gebruikelijke IV dosis bedraagt 25 mmol in een continu infuus over 8 tot 24 uur [98]. In ernstigere, maar geen levensbedreigende gevallen adviseert men een initieel infuus van 1 tot 2 g $MgSO_4$ per uur gedurende 3 tot 6 uur, gevolgd door een infuussnelheid van 0,5 tot 1 g per uur als onderhoudsdosis. In acute levensbedreigende gevallen (bv arrhythmieën) wordt geopteerd voor een bolus van 2 g (4-8mmol) $MgSO_4$ IV over vijf minuten, gevolgd door een infusie van 1 tot 2 g per uur

voor de daaropvolgende uren en 0.5 tot 1 g per uur als onderhoud nadien. Deze dosages moeten verminderd worden in geval van renale insufficiëntie [99].

Tenslotte moet vermeld dat diuretica de renale Mg excretie verhogen, net als de inname van gentamycine. Verder verhoogt de insuline resistentie bij verlaagde serum waarden, gezien Mg een second messenger is voor insuline. Hypomagnesiemie kan dus aan de oorzaak liggen van therapieresistente hyperglycemie op intensieve zorgen!

Conclusie

Magnesium kent vele toepassingsmogelijkheden binnen de anesthesie. Dit vaak vergeten kation kan als goedkoop en veilig adjuvans dienen voor peri- en postoperatieve analgesie en perioperatieve sedatie en spierrelaxatie. Postoperatief is het tevens tegen shiveren werkzaam. Zijn onderdrukkende werking op de adrenergische respons maakt magnesium ook preventief inzetbaar tijdens de inductie of pheochromocytoma chirurgie. Daarenboven vermindert magnesium de incidentie van postoperatieve ritmestoornissen in cardiale chirurgie en voorkomt het een convulsieve al dan niet recidieve aanval in preeclampsie zowel als eclampsie.

Verder wordt magnesium gebruikt als eerstelijns behandeling bij torsade de pointes en digitalis arrhythmieën. Als tweedelijns behandeling wordt het ingezet in uiteenlopende klinische situaties gebruik makende van zijn vasodilerende eigenschap, in het bijzonder in hypertensieve crisissen, in de preventie van coronair spasme in angina en als behandeling van cerebraal vasospasme. In de behandeling van tetanus kan magnesium zich ook nuttig maken, gezien het een controle over de spasticiteit en adrenergische overactiviteit biedt, zonder een nood aan sedatie en dus mechanische ventilatie. Zijn rol in de behandeling van asthma aanvallen en hartinfarct moet nog verder uitgepluist. Hypomagnesiemie komt veel voor bij postoperatieve patiënten en op de dienst intensieve zorgen. Gezien dit gepaard gaat met een verhoogde morbiditeit en mortaliteit, is het van groot belang de hypomagnesiemie tijdig op te sporen en te behandelen. Men moet erop bedacht zijn, des te meer daar het zelden geïsoleerd voorkomt en de symptomatologie zeer uiteenlopend en aspecifiek is. Een normomagnesiemie is een voorwaarde voor een succesvolle behandeling van kaliumdepletie en insulineresistentie.

1. Elin RJ. Assessment of magnesium status. *Clin Chem.* 1987;33:1965-1970
2. Sanders GT, Huijgen HJ, Sanders R. Magnesium in disease: a review with special emphasis on the serum ionized magnesium. *Clin Chem Lab Med* 1999;37:1011-33.
3. Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. *Br. J Anaesth* 1999; 83:302-20.
4. Voets T, Nilius B, Hoefs S, van der Kemp AW, Droogmans G, Bindels RJ, Hoenderop JG. TRPM6 forms the Mg²⁺ influx channel involved in intestinal and renal Mg²⁺ absorption. *JBC* 2004; 279:19-25
5. Brannan PG, Vergne-Marini P, Pak CY, Hull AR, Fordtran JS. Magnesium absorption in the human small intestine: results in normal subjects, patients with chronic renal disease, and patients with absorptive hypercalciuria. *J Clin Invest.* 1976;57:1412-1418.
6. Kayne LH, Lee DB. Intestinal magnesium absorption. *Miner Electrolyte Metab.* 1993;19:210-217.
7. Dai, L. J., Ritchie, G., Kerstan, D., Kang, H. S., Cole, D. E., and Quamme, G. A. (2001) *Physiol. Rev.* 81, 51–84
8. Ryzen E, Elkayam U, Rude R. Low blood mononuclear cell magnesium in intensive cardiac care unit patients. *Am Heart J.* 1986;111:475-480.
9. Ryzen E, Elbaum N, Singer F, Rude R. Parenteral magnesium tolerance testing in the evaluation of magnesium deficiency. *Magnesium* 1985;4:137-147.
10. Koch SM, Warters R, Mehlhorn U. The simultaneous measurement of ionized and total calcium and ionized and total magnesium in intensive care unit patients. *J Crit Care.* 2002;17:203-205.
11. Lanzinger M, Moretti E, Wilderman R, El-Moalem H et al. The relationship between ionized and total serum magnesium concentrations during abdominal surgery. *J Clin Anesth.* 2003;15:245-249.
12. Fiser R, Torres A, Butch A, Valentine J. Ionized magnesium concentrations in critically ill children. *Crit Care Med.* 1998;26:2048-2052.
13. Huijgen H, Soesan M, Sanders R, Mairuhu W, et al. Magnesium levels in critically ill patients: what should we measure? *Am J Clin Pathol.* 2000;114:688-695.
14. Cohen L, Laor A, Kitzes R. Lymphocyte and bone magnesium in alcohol-associated osteoporosis. *Magnesium.* 1985;4:148-152.
15. Basso L, Ubbink J, Delport R. Erythrocyte magnesium concentration as an index of magnesium status: a perspective from a magnesium supplementation study. *Clin Chim Acta.* 2000;291:1-8.
16. Cohen RD, Leyis B, Albert KG, et al, eds. *The Metabolic and molecular basis of Acquired disease.* London: Bailliere Tindall; 1990:1124-1148.
17. Wacker WE, Parisi AF. Magnesium metabolism. *N Engl J Med.* 1968;278:658-776.
18. Grubbs RD, Maguire ME. Magnesium as a regulatory cation: Criteria and evaluation. *Magnesium.* 1987;6:113-127.
19. Hexum T, Samson FE Jr, Himes RH. Kinetic studies of membrane (Na-K-Mg)-ATPase. *Biochim Biophys Acta.* 1970;212:322-331.
20. Saris NE L, Mervaala Em, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A. Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clinica Chimica Acta* 2000; 294:1-26.
21. Wang M, Berlin J. Voltage-dependent modulation of L-type calcium currents by intracellular magnesium in rat ventricular myocytes. *2007* 458:65-72
22. Gonzalez CB, Reyes CE, Caorsi CE, Troncoso S. Modulation of the affinity of the vasopressin receptor by magnesium ions. *Biochem Int.* 1992; 26: 759-766
23. Volpe PM, Alderson-Lang GH, Nickols GA. Regulation of inositol 1,4,5-triphosphate-induced Ca²⁺ release: effect of Mg²⁺. *Am J Physiology.* 1990; 258:C1077-C1085.
24. Laurant P, Touyz RM. Physiological and pathophysiological role of magnesium in the cardiovascular system: implications in hypertension. *J Hypertens.* 2000; 18: 1177-1191.
25. Dacey MJ. Hypomagnesemic disorders. *Crit Care Clin* 2001; 17:155-73.
26. Reinhart RA. Clinical correlates of the molecular and cellular actions of magnesium on the cardiovascular system. *Am Heart J* 1991; 121:1513-21.
27. Tramèr M, Schneider J, Marti R, Rifat K, Role of magnesium sulphate in postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1996; 84:340-7.

28. Mathern G, Preotrius J, Mendoza D, Lozada A, Leite J et al. Increased hippocampal AMPA and NMDA receptor subunit immunoreactivity in temporal lobe epilepsy patients. *J Neurophatol Exp Neurol* 1998; 57:615-34.
29. Mikuni N, Babb TL, Ying Z, Najm I, et al. NMDA receptors 1 and 2A/B coassembly increased in human epileptic focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 1999;40:1683-7.
30. Johnson JD, Hand WL, King-Thompson NL. The role of divalent cations in interactions between lymphokines and macrophages. *Cell Immunol.* 1980; 53:236-245.
31. Weglicki WB, Philips TM. Pathobiology of magnesium deficiency: a cytokine/neurogenic inflammation hypothesis. *Am J Physiol.* 1992;263:R734-R737.
32. Weglicki WB, Philips TM, Freedman AM, Cassidy MM, Dickens BF. Magnesium-deficiency elevates circulating levels of inflammatory cytokines and endothelin. *Mol Cell Biochem.* 1992;110:169-173.
33. Nakagawa M, Oono H, Nishio A. Enhanced production of IL-1 β and IL-6 following endotoxin challenge in rats with dietary magnesium deficiency *J Vet Med Sci.* 2001; 63:467-469.
34. Malpuech-Brugere C, Nowacki W, Rock E, Gueux E, Mazur A, Rayssiguier Y. Enhanced tumor necrosis factor production following endotoxin challenge in rats is an early event during magnesium deficiency. *Biochim Biophys Acta.* 1999; 1453:35-40.
35. Carpentier R, Posner P, Bloom S. Sinoatrial automaticity and transmembrane potentials in hamsters on a magnesium-deficient diet. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1985;7:919-923
36. Laban E, Charbon G, Magnesium and cardiac arrhythmias: nutrient or drug? *J Am Coll Nutr.* 1986;5:521-532.
37. Kasaoka S, Tsuruta R, Nakashima K, et al. Effect of intravenous magnesium sulphate on cardiac arrhythmias in crucially ill patients with low serum ionized magnesium. *Jpn Circ J.* 1996;60:871-875.
38. Moran J, Gallagher J, Peake S, Cunningham D, Salagara M, Leppard P, Parenteral magnesium sulphate versus amiodarone in the therapy of atrial tachyarrhythmias. A prospective, randomized study. *Crit Care Med.* 1995;23:1816-1824.
39. Fanning W, Thomas C Jr, Roach A, Tomichek R, Alford W, Stoney W. Prophylaxis of atrial fibrillation with magnesium sulphate after coronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1991;52:529-533.
40. Jian W, Su L, Yiwu L. The effects of magnesium prime solution on magnesium levels and potassium loss in open heart surgery. *Anesth Analg.* 2003;96:1617-1620.
41. Parra L, Fita G, Gomar C, Rovira I, Marin J. Plasma magnesium in patients submitted to cardiac surgery and its influence on perioperative morbidity. *J Cardiovasc Surg.* 2001;42:37-42.
42. England M, Gordon G, Salem M, Chernow B. Magnesium administration and dysrhythmias after cardiac surgery. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *JAMA* 1992;268:2395-402.
43. Toraman F, Karabulut E, Alhan H, Dagdelen S, Tarcan S. Magnesium infusion dramatically decreases the incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1256-61
44. Mayson S, Greenspon A, Adams S et al. The changing face of postoperative atrial fibrillation prevention: a review of current medical therapy. *Cardiol Rev.* 2007; 15(5):231-41.
45. Shechter M, Merz C, Rude R, et al. Low intracellular magnesium levels promote platelet-dependent thrombosis in patients with coronary artery disease. *Am Heart J.* 2000;140:212-218
46. Leclerc J, Platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: lessons learned from clinical trials and future directions. *Crit Care Med.* 2002;30:S332-S340.
47. Rukshin V, Shah PK, Cercek B, Finkelstein A, Tsang V, Kaul S. Comparative antithrombotic effects of magnesium sulphate and the platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors tirofiban and eptifibatid in a canine model of stent thrombosis. *Circulation* 2002;105:1970-1975.
48. Schechter M, Merz C, Paul.Labrador M, et al. Oral magnesium supplementation inhibits platelet-dependent thrombosis in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1999;84:152-156.
49. Ravn H, Lassen J, Bergenhem N, Kristensen A. Intravenous magnesium does not influence the activity of the coagulation cascade. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2001;12:223-228.

50. Woods, K, Fletcher S, Roffe C, Haider Y. Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: results of the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). *Lancet*. 1992;339:1553-1558.
51. ISIS-4 Collaborative Group, Collins R, Peto R, Flather M, et al. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet*. 1995; 345:669-685.
52. The Magnesium in Coronaries Trial Investigators, Antman E, Cooper H, Domanski M, et al. Early administration of intravenous magnesium to high-risk patients with acute myocardial infarction in the Magnesium in Coronaries (MAGIC) trial: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2002; 360:1189-1196.
53. Woods, K, Abrams K, The importance of effect mechanism in the design and interpretation of clinical trials: the role of magnesium in acute myocardial infarction. *Prog. Cardiovasc Dis*. 2002;44:267-274.
54. Telci L, Esen F, Erdon T, et al. Evaluation of effects of magnesium sulphate in reducing intraoperative anaesthetic requirements. *Br J Anaesth* 2002;89:594-8.
55. Schulz-Stübner S, Wettmann G, Reyle-Hahn S, et al. Magnesium as part of balanced general anaesthesia with propofol, remifentanyl and mivacurium: a double blind, randomized prospective study in 50 patients. *Eur J Anaesth* 2001;18:723-9.
56. Gupta K, Vohra V, Sood J. The role of magnesium as an adjuvant during general anaesthesia. *Anaesth* 2006;61:1058-63.
57. Koinig H, Wallner T, Marhofer P, et al. Magnesium sulfate reduces intra- and postoperative analgesic requirements. *Anesth and Analg* 1998;87:206-10.
58. Somjen G, Hilmy M, Stephen C. Failure to anaesthetize human subjects by intravenous administration of magnesium sulphate. *J Pharm and Exp Therap* 1966;154:652-9.
59. Thompson S, Mosciki J, Divazio C. The anaesthetic contribution of magnesium sulphate and ritodrine hydrochloride in rats. *Anesth and Analg* 1988;20:1273-5.
60. Altan A, Turgut N, Yildiz F, et al. Effects of magnesium sulphate and clonidine on propofol consumption, haemodynamics and postoperative recovery. *Br J Anaesth* 2005;94(4):438-41.
61. Choi J, Yoon K, Wn D, et al. Intravenous magnesium sulphate administration reduces propofol infusion requirements during maintenance of propofol NO anaesthesia. *Anesth* 2002 ;97 :1137-41.
62. Izumi Y, Roussel S, Pinard E, Seylaz J. Reduction of infarct volume by magnesium after middle cerebral artery occlusion in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; 11:1025-30
63. Marino M, Harbaugh K, Hoopes P, Pidus Hm et al. Neuroprotective effects of preischemia intra arterial magnesium sulphate in reversible focal cerebral ischemia. *J Neurosurg* 1996; 85:117-24.
64. Skaper S, Facci L, Strijbos P, Neuronal protein kinase signalling cascades and excitotoxic cell death. *Ann N.Y. Acad Sci*. 2001;939:11-22.
65. Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke (IMAGES) Study Investigators. Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial): randomised controlled trial. *Lancet*. 2004; 363:439-445
66. Aslanyan S, Weir C, Muir K, et al. Magnesium for Treatment of Acute Lacunar Stroke Syndromes. Further Analysis of the IMAGES Trial. *Stroke*. 2007;38:1269-1273.
67. Meloni B, Zhu H, Knuckey N. Is Magnesium neuroprotective following global and focal cerebral ischaemia? A review of published studies. *Magnes Res*. 2006 Jun;19(2):123-37.
68. Fawcett W, Haxby E, Male D. Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth* 1999; 83:302-20
69. Krendel D. Hypermagnesemia and neuromuscular transmission. *Semin Neurol* 1990;10:42-5
70. Sinert R, Zehtabchi S, Desai S, et al. Serum ionized magnesium and calcium levels in adult patient with seizures, *Scand J Clin Lab Invest* 2007;67:317-326.
71. Kussman B, Shorten G, Uppugton J, et al. Administration of magnesium sulphate before rocuronium: effects on speed of onset and duration of neuromuscular block. *Br J Anaesth*. 1997;97:122-4.
72. Fuchs Buder T, Wilder Smith O, Borgeat A, et al. Interaction of magnesium sulphate with vecuronium bromide induced neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1995;74:405-9.

73. Fuchs Buder T, Tassonyi E. Magnesium sulphate enhances residual neuromuscular block induced by vecuronium. *British Journal of Anaesthesia* 1996 Apr;76(4):565-6
74. Fawcett W, Stone J. Recurarization in the recovery room following the use of magnesium sulphate. *Br J Anaesth.* 2003 Sep;91(3):435-8.
75. Arcioni R, Palmisani S, Tigano S et al. Combined intrathecal and epidural magnesium sulfate supplementation of spinal anesthesia to reduce post-operative analgesic requirements: a prospective, randomized, double-blind, controlled trial in patients undergoing major orthopedic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51(4):284-9
76. Ozcan P, Tugrul S, Sentruk N et al. Role of magnesium sulfate in postoperative pain management for patients undergoing thoracotomy. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007 Dec;21(6):827-31
77. Tramer M, Glynn C. An evaluation of a single dose of magnesium to supplement analgesia after ambulatory surgery: randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2007 Jun;104(6):1374-9
78. Hung Y., Chen C., Lirk P et al. Magnesium sulfate diminishes the effects of amide local anesthetics in rat sciatic-nerve block. *Reg Anesth and Pain Medicine* 2007 July-Aug;(32):288-95.
79. Lucas M, Leveno K, Cunningham F. A comparison of magnesium sulphate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med* 1995;333:201-5
80. The Eclampsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia: evidence from the collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995;345:1455-63.
81. Crowther C, Hiller J, Doyle L. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labor. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2003 March
82. Mittendorf R, Covert R, Boman J et al. Is tocolytic magnesium sulphate associated with increased total paediatric mortality? *Lancet* 1997;350:1517-8
83. Mittendorf R, Dambrosia J, Dammann O et al. Association between maternal serum ionized magnesium levels at delivery and neonatal intraventricular hemorrhage. *J Pediatr* 2002; 140:540-6
84. Nelson K, Grether J. Can magnesium sulphate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics* 1995;95:263-9.
85. Gordon M, Lams J. Magnesium sulphate. *Clin Obstet Gynecol* 1995;38:706-12.
86. Cotton D, Strassner H, Hill L et al. Comparison of magnesium sulphate, terbutaline, and a placebo for inhibition of preterm labor. *J Reprod med* 1984;29:92-7.
87. Grimes D, Nanda K. Magnesium sulphate tocolysis: time to quit. *Obstet Gynecol.* 2006 Oct;108(4):986-9
88. The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with preeclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359:1877-90.
89. Nelson K, Grether J. Can magnesium sulphate reduce the risk of cerebral palsy in very low birth-weight infants? *Pediatrics* 1995; 95:263-9
90. Mittendorf et al. Magnesium and Neurologic Endpoints Trial (MagNET Trial)
91. Mittendorf R, Pryde P. A review of the role for magnesium sulphate in preterm labour. *BJOG* 2005;112:84-8.
92. Lee K, Mittendorf R, Besinger R, et al. Mechanisms of mortality in the Magnesium and Neurologic Endpoints Trial (MagNET Trial): Papile grade III neonatal intraventricular hemorrhage. *Pediatr Res* 2002;51:411A
93. Crowther C, Hiller J, Doyle L et al. Effect of magnesium sulphate given for neuroprotection before preterm birth. *JAMA* 2003; 290:2669-76.
94. Boulet LP, Becker A, Bérubé D et al. Canadian Asthma Consensus Report, 1999. Canadian Asthma Consensus Group. *CMAJ* 1999 ;161(11 Suppl) :S1-61
95. Rowe B, Camargo C Jr. The role of magnesium sulfate in the acute and chronic management of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2008 Jan;14(1):70-6
96. Rubeiz G, Thill-Baharozian M, Hardit D et al. Association of hypomagnesemia and mortality in acutely ill medical patients. *Crit Care Med* 1993;21:203-9
97. Safavi M, Honarmand A: Admission hypomagnesemia- impact on mortality or morbidity in critically ill patients. *Middle East J Anesthesiol.* Oct 2007;19(3):645-60.

98. Zaloga G, Chernoy B Divalent ions: calcium, magnesium and phosphorus. In: Chernoy B (Ed). The Pharmacologic approach to the critically ill patient, 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins Inc; 1994:777-804.
99. Kelepouris E, Agus Z. Hypomagnesemia: renal magnesium handling. Semin Nephrol 1998;18:58-73